

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Requested Patent: EP0371876

Title:

NOVEL ISOXAZOLE AND ISOXAZOLINE COMPOUNDS WITH ANTICONVULSANT  
ACTIVITY PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC  
COMPOSITION CONTAINING THEM

Abstracted Patent: US5059614

Publication Date: 1991-10-22

Inventor(s): HUBLOT BERNARD (FR); LEPAGE FRANCIS (FR)

Applicant(s): NOVAPHARME (FR)

Application Number: US19890443133 19891129

Priority Number(s): FR19880015718 19881130

IPC Classification: A61K31/42 ; C07D260/04 ; C07D261/10 ; C07D261/20

Equivalents: DE68910945D , DE68910945T , FR2639636

ABSTRACT:

The object of the invention are anticonvulsant heterocyclic compounds of general formula: I in which R1 and R2 is each selected from C1-C4 alkyl, phenyl, benzyl, trifluoromethyl or halogen, R3 is selected from hydrogen, hydroxy, C1-C4 alkyl or alkoxy, R4, in position 3 or 5, is selected from hydrogen, trifluoromethyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, or C1-C4 hydroxyalkyl, R5 is selected from hydrogen or C4-C4 alkyl or R4 and R5 together form a tetramethylene group, Z at position 3 or 5 on the heterocycle is selected from: -N(R6)-CO-, -CO-N(R6)-, -N(R6)-CO-N(R6)-, -CH(R6)-NH-CO-, or -NH-CO-CH(R6), in which R6 is selected from hydrogen or C1-C4 alkyl.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Numéro de publication:

**0 371 876  
A1**

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 89403300.0

Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 261/18, A61K 31/42,  
C07D 261/14, C07D 261/08,  
C07D 261/20, C07D 261/04**

Date de dépôt: 28.11.89

Revendications pour les Etats contractants  
suivants: ES + GR.

Priorité: 30.11.88 FR 8815718

Date de publication de la demande:  
06.06.90 Bulletin 90/23

Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

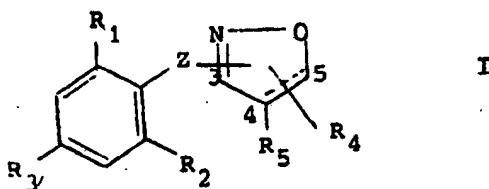
Demandeur: **NOVAPHARME**  
23 rue Jonquoy  
F-75014 Paris(FR)

Inventeur: **Lepage, Francis**  
13 rue du Général de Larminat  
F-94000 Créteil(FR)  
Inventeur: **Hublot, Bernard**  
22 rue du Champ de Mars  
F-75007 Paris(FR)

Mandataire: **Varady, Peter et al**  
Cabinet Lavoix 2, Place d'Estienne d'Orves  
F-75441 Paris Cedex 09(FR)

**Nouveaux composés isoxazoles et isoxazolines à activité anticonvulsivante, procédé de préparation et compositions thérapeutiques les contenant.**

L'invention a pour objet des composés hétérocycliques de formule générale



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, benzyle, trifluorométhyle ou un atome d'halogène,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ou alkoxy en  $C_1-C_4$ ,  $R_4$ , en position 3 ou 5, représente un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alkoxy ou hydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou  $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble un groupe tétraméthylène, Z, en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle, représente un groupe

$-N(R_5)-CO-$ ,  $-CO-N(R_5)-$ ,  $-N(R_5)-CO-N(R_5)-CH(R_5)-NH-CO-$ , ou  $-NH-CO-CH(R_5)-$ ,  
dans lesquels  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

Médicaments.

**EP 0 371 876 A1**

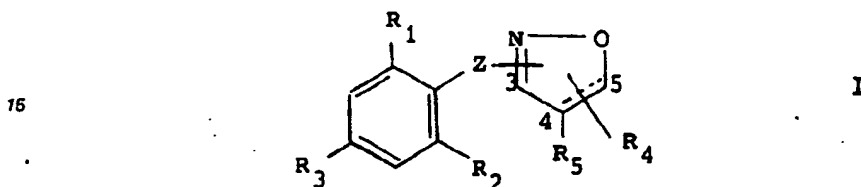
# Nouveaux composés isoxazoles et isoxazolines à activité anticonvulsivante, procédé de préparation et compositions thérapeutiques les contenant

La présente invention se rapporte de manière générale à de nouveaux dérivés hétérocycliques doués d'activité anticonvulsivante, un procédé de préparation ainsi qu'à des compositions thérapeutiques les contenant.

On dispose d'un nombre relativement faible d'agents ayant une activité anticonvulsivante. Parmi ceux-ci un grand nombre présentent des inconvénients liés à des phénomènes d'échappement thérapeutiques, des effets secondaires gênants tels que diminution de la vigilance, somnolence, .. ou des effets toxiques, en particulier hépatotoxiques.

Le but de la présente invention est de fournir de nouveaux composés ayant des propriétés anticonvulsivantes, et exempts des inconvénients de l'art antérieur.

La présente invention a ainsi pour objet des composés hétérocycliques de formule générale



dans laquelle  
R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle, benzyle, trifluorométhyle ou un atome d'halogène,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

R<sub>4</sub>, en position 3 ou 5, représente un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alkoxy ou hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent ensemble un groupe tétraméthylène

Z, en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle, représente un groupe

-N(R<sub>6</sub>)-CO-, -CO-N(R<sub>6</sub>)-, -N(R<sub>6</sub>)-CO-N(R<sub>6</sub>)-, -CH(R<sub>6</sub>)-NH-CO-, ou -NH-CO-CH(R<sub>6</sub>)-,

dans lesquels R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison, sous réserve que, lorsque Z est en position 5, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène.

Les composés (I) préférés sont particulièrement les isoxazoles.

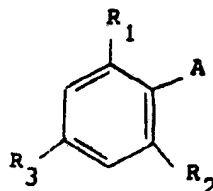
Parmi les composés de formule générale I, on préfère encore ceux dans lesquels Z représente un groupe -N(R<sub>6</sub>)-CO- dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène.

Plus particulièrement, parmi les composés préférés selon l'invention on peut citer :

- le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole
- le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-5 méthyl-3 isoxazole
- le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 hydroxyméthyl-5 isoxazole
- le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 isoxazole
- le (triméthyl-2,4,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole
- le (méthyl-2 isopropyl-6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole
- le N-(méthyl-5 isoxazolyl-3) diméthyl-2,6 benzamide
- le (chloro-2 méthyl-6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole
- le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazoline.

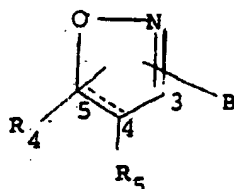
Ces composés portent respectivement les numéros 1, 16, 29, 6, 11, 14, 19, 13, 4 dans les tableaux.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale I caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale



II

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule I et A représente un groupe  
 -COOH, -COCl, -N(R<sub>6</sub>)H ou -CH(R<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub> dans lesquels R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, avec un composé de formule générale



III

dans laquelle les symboles

$R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la formule I et

B en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle représente un groupement -COOH, -CH(R<sub>6</sub>)COOH, -COCl, -CH(R<sub>6</sub>)-  
 COCl, ou -NR<sub>6</sub>H dans lesquels R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et  
 la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison.

En particulier,

a) Quand Z représente les groupes -N(R<sub>6</sub>)-CO-, -CH(R<sub>6</sub>)-NH-CO- ou -NH-CO-CH(R<sub>6</sub>), R<sub>6</sub> étant tel que  
 défini dans la formule générale I, ou condense une amine de formule générale II dans laquelle A représente  
 le groupe -NR<sub>6</sub>H ou -CH(R<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub> avec un acide ou un chlorure d'acide de formule générale III dans  
 laquelle B représente un groupe -COOH, -CH(R<sub>6</sub>)-COOH, -COCl ou -CH(R<sub>6</sub>)COCl.

Quand on utilise un acide de formule générale III, on effectue la réaction en présence de dicyclohexyl-  
 carbodilimide (DCC) ou carbonyldiimidazole (CDI) dans un solvant qui peut être le diméthylformamide  
 (DMF) ou le tétrahydrofuranne (THF) à une température de 10 à 25 °C.

Dans le cas où l'on utilise un chlorure d'acide (III), on réalise la condensation en présence d'un capteur  
 de proton tel que la triéthylamine ou le carbonate de potassium à une température de 20 à 120 °C dans un  
 solvant neutre tel que le toluène, l'acétone, etc.

b) Quand Z représente le groupe -NR<sub>6</sub>-CO-NR<sub>6</sub>, on condense un composé aniline de formule II dans  
 laquelle A représente le groupe NHR<sub>6</sub> avec le phosgène pour former l'isocyanate correspondant qui est à  
 son tour condensé avec une amine de formule III dans laquelle B représente NR<sub>6</sub>H, dans un solvant neutre  
 tel que le toluène ou le THF à une température de 20 à 120 °C.

c) Quand Z représente le groupe -CO-N(R<sub>6</sub>)-, on condense un composé de formule générale II dans  
 laquelle A représente -COOH ou -COCl avec un composé de formule générale III dans laquelle B  
 représente -NR<sub>6</sub>H. Cette réaction est effectuée de la même manière que celle sous a) ci-dessus.

Les acides de formule générale III sont connus de la littérature.

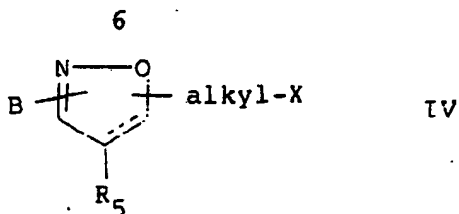
Il s'agit en particulier des acides :

- isoxazole carboxylique-3
- isoxazole carboxylique-3 substitué en position -5 par un méthyle, éthyle, isopropyle, tertbutyle,
- diméthyl-4,5 isoxazole carboxylique-3
- méthyl-3 isoxazole carboxylique-5
- tétrahydro-4,5,6,7 benzisoxazoline carboxylique-3
- méthyl-5 isoxazoline carboxylique-3
- diméthyl-4,5 isoxazoline carboxylique-3
- méthyl-5 isoxazoly-3 acétique
- méthoxy-5 isoxazole carboxylique-3

L'acide trifluorométhyl-5 isoxazole carboxylique-3 a été préparé selon le procédé classique par  
 condensation du trifluoroacétone et du diéthyle oxalate et ensuite condensation de la dicétone formée avec  
 l'hydroxylamine.

Les amines de formule générale II sont toutes des produits disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature sauf pour celui où A représente un groupe  $\text{CH}(\text{R}_6)\text{NH}_2$  pour lequel la synthèse a été réalisée par réduction d'ester correspondant au moyen de  $\text{LiAlH}_4$  suivi de la substitution de l'hydroxy par une fonction amine via le phthalimide correspondant.

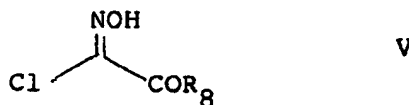
- 5 d) Quand  $\text{R}_4$  représente un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , on peut aussi condenser un composé de formule générale



dans laquelle X représente un halogène et B et  $\text{R}_5$  possèdent la même signification que dans la formule III, avec un composé de formule II.

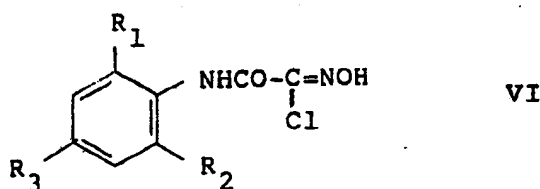
- 20 Ces composés sont ensuite traités par un carboxylate alcalin ou d'argent pour former les composés acyloxyalkyle ou benzyloxyalkyle correspondants (formule I;  $\text{R}_4$  = alkyle substitué par acyloxy ou benzyloxy). Ces derniers sont ensuite hydrolysés en présence d'une base ou d'un acide pour former les composés hydroxyalkyle correspondants (formule I avec  $\text{R}_4$  = hydroxyalkyle).

On peut également condenser un alcool propargylique ( $\text{HC}=\text{C-CH}_2\text{OH}$ ) avec un composé de formule



dans laquelle  $\text{R}_8$  représente un groupe alkoxy pour former un composé de formule III dans laquelle  $\text{R}_4$  représente un hydroxyalkyle et B et  $\text{R}_5$  sont tels que définis. Ces composés sont ensuite hydrolysés et condensés selon le cas a) ci-dessus.

On peut aussi condenser l'alcool propargylique avec un composé de formule VI



- 45 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  sont comme dans la formule I, pour former directement un composé de formule I dans laquelle  $\text{R}_4$  représente un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et Z un groupe  $-\text{NR}_5\text{-CO}$ .

Certains composés de l'invention possèdent un ou plusieurs carbones asymétriques. Les isomères optiques correspondants font aussi partie de l'invention.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule I.

50 **EXEMPLE 1 : Préparation du (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole (composé 1)**

- On dissout 27g (0,2 mole) de diméthyl-2,6 aniline dans 100ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 14,5g (0,1 mole) de chlorure d'acide méthyl-5 isoxazole carboxylique-3 sous agitation et on porte au reflux pendant 2h. On refroidit et on filtre le chlorhydrate formé. On reprend la phase organique par du bicarbonate de sodium à 10%. Après filtration et élimination du solvant, on recristallise dans du cyclohexane ou du pentane.  $F = 100^\circ$ . Le rendement est d'environ 80%.
- 55

**EXEMPLE 2 :** Préparation du (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 éthyl-5 isoxazole (composé 2)

Sous azote, on dissout 5,1g (0,04 mole) d'acide éthyl-5 isoxazole carboxylique-3 dans 100ml de DMF, on ajoute 13g (0,08 mole) de carbonyl diimidazole et on laisse le mélange sous agitation pendant 2h à température ordinaire. On ajoute 9,7g (0,08 mole) de diméthyl-2,6 aniline et on laisse de nouveau sous agitation pendant 48h. Après filtration du précipité formé et évaporation du solvant, le résidu est cristallisé dans l'éther de pétrole.  $F = 82^{\circ}$ . Le rendement est de 73%.

On obtient par l'une ou l'autre de ces méthodes (Ex. 1 ou 2) les composés 3 à 26,28,31.

10

**EXEMPLE 3 :** Préparation du N-(diméthyl-2,6 phényl)-N'-(méthyl-5 isoxazolyl-3) urée (composé 27)

## a) Préparation du diméthyl-2,6 phényl isocyanate.

15

On ajoute goutte à goutte 7g (0,05 mole) de diméthyl-2,6 aniline dissous dans 20 ml de toluène à une solution de phosgène à 20% dans le toluène (1,5 équivalents) maintenue à  $0^{\circ}$  par un bain de glace. Le mélange est ensuite porté au reflux pendant 3h. On concentre et distille le résidu sous vide.  $Eb = 100^{\circ}/13$  mmHg. Rendement : 76%.

20

## b) Préparation du N-(diméthyl-2,6 phényl) N'-(méthyl-5 isoxazolyl-3) urée.

On porte au reflux pendant 16h 7g (0,04 mole) d'isocyanate précédent, 4g (0,04 mole) d'amino-3 méthyl-5 isoxazole dans un mélange toluène-THF (100-100ml). On filtre le précipité formé, concentre la solution. Les cristaux sont repris dans un mélange éthanol-eau.  $F = 200^{\circ}$  - Rendement 64%.

**EXEMPLE 4 :** Préparation du composé N-(diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 hydroxyméthyl-5 isoxazole (composé 28)

30

## a) Préparation du (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 bromométhyl isoxazole.

On dissout 0,1 mole de chlorure de bromométhyl-5 isoxazole carbonyle-3 (J.C. Sircar et al, J. Org. Chem. 50, p. 5723-5727, 1985). dans 200 ml de toluène. On ajoute 26g (0,2 mole) de diméthyl-2,6 aniline et porte au reflux pendant 5h. Après concentration du milieu réactionnel, le résidu est lavé par une solution de carbonate. Le résidu huileux est purifié par passage sur colonne (gel de silice).  $F^{\circ} = 123-124^{\circ}$ .

40

## b) Préparation du (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 acétoxyméthyl-5 isoxazole.

On porte au reflux pendant 4h un mélange de 12,4g (0,04 mole) de composé bromométhyle précédemment préparé et 7,4g (0,044 mole) d'acétate d'argent dans 100 ml d'acide acétique. Après refroidissement on filtre le sel d'argent formé et concentre la solution. Le produit est purifié par passage sur colonne (gel de silice).

## c) Préparation du (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 hydroxyméthyl-5 isoxazole.

On dissout le dérivé acétoxyméthyle précédant dans de l'éthanol, on ajoute 1,25 équivalent de solution de soude 10% et on porte le tout au reflux pendant 30 min. Après les traitements habituels le produit est purifié par passage sur colonne de silice (éluant  $CH_2Cl_2$  puis  $CH_2Cl_2-CH_3OH$  95-5). Le rendement est de 40% -  $F^{\circ} = 95^{\circ}$ .

50

Le composé N° 30 peut être préparé de la même manière.

**EXEMPLE 5 :** Préparation du composé N-(diméthyl-2,6 benzyl carbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole (composé 28)

## 5 a) Préparation du diméthyl-2,6 benzyl alcool

On ajoute goutte à goutte en fonction du reflux, 17g d'ester diméthyl-2,6 benzoate d'éthyle (0,095 mole) dissous dans 50ml d'éther éthylique à une suspension de 3,72g (0,095 mole) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 100ml d'éther. L'introduction terminée, on porte au reflux durant 2h et laisse une nuit en contact. On décompose l'excès d'hydruire par introduction lente d'eau, (tout en refroidissant le ballon dans un bain d'eau glacée), puis de HCl 10%. Après les traitements habituels le produit est cristallisé de l'éther de pétrole. On obtient 10g de produit.  $F = 84^\circ$ . Rendement 77,5%.

## 15 b) Préparation du diméthyl-2,6 benzyl phthalimide.

On dissout 10g d'alcool précédent (0,073 mole) dans 300 ml de THF et on ajoute 13,3g (0,09 mole) de phthalimido puis 22,9g (0,087 mole) de triphénylphosphine et ensuite goutte à goutte 13,9 ml de diéthylazodicarboxylate. La température s'élève jusqu'à  $45^\circ$ . On laisse ensuite en contact durant 24h sous azote. On concentre le milieu réactionnel et purifie le résidu sur colonne de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $F = 154^\circ$ . Rendement : 92,7%.

## 25 c) Préparation de la diméthyl-2,6 benzylamine.

On porte au reflux durant 8h 18g de dérivé phthalimido (0,068 mole), 13,5g (0,27 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml d'éthanol. On filtre le solide obtenu, concentre la solution. Après traitements habituels le résidu est distillé.  $E_{18\text{ mm}} = 125-130^\circ$ . Rendement : 66%.

## 30 d) Préparation du (diméthyl-2,6 benzyl-carbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

Selon l'exemple 1, en remplaçant la diméthyl-2,6 aniline par l'amine obtenue en c) ci-dessus.

Les composés de ces exemples, ainsi que d'autres composés de formule I sont rassemblés dans le tableau II, plus loin.

Les composés selon l'invention se sont révélés doués de propriétés intéressantes sur le système nerveux central, en particulier de propriétés anticonvulsivantes susceptibles de les rendre utiles dans le traitement de l'épilepsie ou comme complément de la thérapeutique anticonvulsive, protecteur cérébral et augmentation de la mémoire.

Ainsi, l'invention comprend aussi les compositions thérapeutiques contenant à titre de principe actif les composés de formule générale I.

On donnera ci-après des résultats pharmacologiques et toxicologiques mettant en évidence les propriétés des composés de formule I.

45 1. Activité pharmacologique

L'activité anticonvulsivante est mesurée par les tests à l'électrochoc et au pentétrazole selon la technique de A. SWINYARD (ADD PROGRAM OF NINCDS BY H.J. KUPFERBERG E.A. SWINYARD AND G.D. GLADDING in advances in epileptology/XIth Epilepsy International Symposium edited by M. DAM, L. GRAM and J.K. PENRY-RAVEN press NEW-YORK 1981). Les composés sont toujours administrés (au 1/10e de la DL50) par injections IP à des souris SWISS CD1 (Charles River) d'un poids moyen de 20-25g. Tous les produits sont dissous dans une solution 0,9% de chlorure de sodium ou mis en suspension dans une solution de carboxyméthyl-cellulose ou de tween à 1%.

Test à l'électrochoc. Des lots de 10 souris (1 lot témoin et un lot traité) sont utilisés pour chaque composé. Le lot traité reçoit le produit à tester par voie intrapéritonéale 30mn avant l'électrochoc. Celui-ci est appliqué à l'aide d'électrodes cornéennes (50 millampères pendant 0,2 seconde). La protection est



mesurée par le pourcentage d'animaux ne présentant pas d'extension des pattes postérieures.

Crises au pentétrazole. On injecte à des lots de 10 souris (1 lot témoin et un lot traité) 70 mg/kg s.c. de pentétrazole à raison de 0,2 ml/20g de poids corporel. Les produits à tester sont administrés 30 mn avant le pentétrazole par voie intrapéritonéale. Les animaux sont observés pendant 30 mn. Il est noté le nombre de crises cloniques supérieures ou égales à une durée de 5 secondes et le pourcentage des animaux protégés contre les crises cloniques.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

10

## 2. Activité protection cérébrale

Cinq souris (20.25g) reçoivent une administration IP de produit ou de liquide véhicule 30 min avant d'être placées dans une enceinte close, où la pression atmosphérique est diminuée de 210 mm Hg. La durée de survie (en secondes) est mesurée depuis l'induction de l'hypoxie jusqu'à la disparition des mouvements respiratoires.

Le composé 1 (50 mg/kg) prolonge de manière significative le temps de survie : + 124%.

20

## 3. Détermination de la dose létale 50

La toxicité est mesurée par la technique de MILLER et TAINTER par voie intrapéritonéale. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

25

30

35

40

45

Résultats IP chez la souris			
Composés n°	DL50 mg/kg	% de protection pour	
		Electrochoc	Pentétrazole
1	375	100	30
2	375	60	20
3	500	100	40
5	500	70	80
6	500	80	50
7	750	90	40
11	750	100	50
12	500	100	60
13	1000	100	50
14	2000	100	30
16	750	100	90
19	2000	100	30
23		40	60
29		100	

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être administrées par voie orale, parentérale ou endorectale.

50

Elles peuvent être sous la forme de comprimés, dragées, gélules, solutions ou suspensions injectables et suppositoires.

La quantité de principe actif administrée dépend évidemment du patient qui est traité, de la voie d'administration et de la sévérité de la maladie.

55

Cependant, la posologie quotidienne sera de l'ordre de 10 à 300 mg.

La dose unitaire peut être de 10 à 100 mg.

## EXEMPLES DE FORMULATION

## 1) Formule type comprimé :

Pour 5000 comprimés à 20 mg

Composé de l'exemple 1 :	100g
Cellulose microcristalline :	1000g
Carboxyméthyl cellulose sodique :	15g
Stéarate de magnésium :	10g
Total =	1125g

- Mélanger tous les constituants dans un mélangeur Turbula<sup>R</sup> pendant 10min
- Comprimer sur machine alternative, poids théorique : 225 mg.

## 2) Formules type gélules :

Pour 5000 gélules taille 1 dosées à 10 mg

Composé de l'exemple 1 :	50g
Amidon de maïs :	150g
Lactose :	1250g
PVP K30 :	75g
Talc :	30g
Stéarate de magnésium :	10g
Total =	1565g
Alcool à 50° =	QS

- Dans un mélangeur planétaire, mélanger pendant 10 min les constituants suivants : composé N° 1 - amidon de maïs - lactose - PVP.
- Toujours sous agitation, verser lentement l'alcool jusqu'à granulation satisfaisante.
- Etendre sur plateaux, faire sécher en étuve à 50° C.
- Calibrer sur granulateur oscillant, grille de 1 mm.
- Mélanger le grain avec le talc et le stéarate de magnésium 10 min au Turbula<sup>R</sup>.
- Mettre en gélule, poids théorique : 313 mg.

TABLEAU

N°	Z (position) com- posé sur l'hé- téro cycle	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Hétéro- cycle	F° C
1	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	100°
2	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	82°
3	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	isoxazoline	60°
4	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazoline	92°
5	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-OCH <sub>3</sub>	H	isoxazole	139°
6	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	isoxazole	61°
7	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	isoxazole	96°
8	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	isoxazole	166°
9	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CF <sub>3</sub>	H	isoxazole	

TABLEAU (suite 1)

N°	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Hétéro- cycle	F°C
composé (position) sur l'hé- téro cycle								
10	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	isoxazole	123°
11	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	106°
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CO-} \\ (3) \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	120°
13	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	Cl	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	84°
14	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	112°
15	-NH-CO- (3)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	161°
16	-NH-CO- (5)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	120°
17	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		isoxazoline	80°

TABLEAU (suite II)

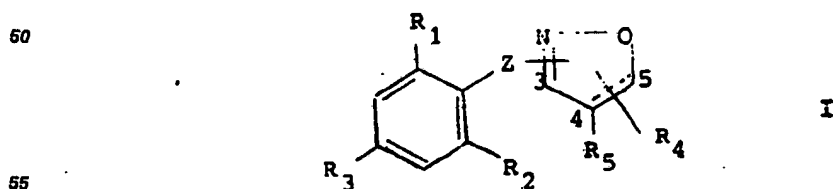
N°	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Hétéro- cycle	F° C
composé (position)	sur l'hé- téro cycle							
=====								
18	-NH-CO-CH <sub>2</sub> - (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	124°
19	-CO-NH- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	180°
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CO-} \\ (3) \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	72°
21	$\begin{array}{c} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{-N-CO-} \\ (3) \end{array}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	82°
22	-CO-NH- (5)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	133°
23	-NH-CO- (5)	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	3-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	146°
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CO-} \\ (3) \end{array}$	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	72°

TABLEAU (suite III)

N°	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Hétéro- cycle	F°C
	composé (position) sur l'hé- téro cycle							
=====								
25	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	143°
26	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	124°
27	-NH-CO-NH- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	200°
28	-CH <sub>2</sub> NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	99°
29	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>2</sub> OH	H	isoxazole	95°
30	-NH-CO- (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	5-CH <sub>2</sub> OH	H	isoxazole	138°
31	-NH-CO (3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	5-CH <sub>3</sub>	H	isoxazole	115°

# Revendications

## 1. Composés hétérocycliques de formule générale



dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, benzyle, trifluorométhyle ou un atome d'halogène,

$R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ou alkoxy en  $C_1-C_4$ ,

$R_4$ , en position 3 ou 5, représente un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, ou un groupe alkyle alkoxy ou hydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ ,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$

ou  $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble un groupe tétraméthylène,

Z, en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle, représente un groupe

$-N(R_6)-CO-$ ,  $-CO-N(R_6)-$ ,  $-N(R_6)-CO-N(R_6)-CH(R_6)-NH-CO-$ , ou  $-NH-CO-CH(R_6)-$ ,

dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ;

la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison, sous réserve que, lorsque Z est en position 5,  $R_4$  et  $R_5$  ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène.

2. Composés hétérocycliques selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'hétérocycle est un isoxazole.

3. Composés hétérocycliques selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que Z représente le groupe  $-N(R_6)-CO-$  dans lequel  $R_6$  représente un atome d'hydrogène.

4. Le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

5. Le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-5 méthyl-3 isoxazole.

6. Le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 hydroxyméthyl-5 isoxazole.

7. Le (diméthyl-2,4,6 phénylcarbamoyl)-3 isoxazole.

8. Le (triméthyl-2,4,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

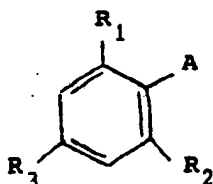
9. Le (méthyl-2-isopropyl-6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

10. Le N-(méthyl-5-isoxazolyl-3) diméthyl-2,6 benzamide.

11. Le (chloro-2 méthyl-6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

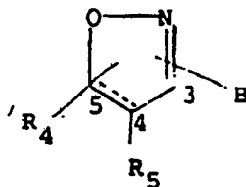
12. La (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazoline.

13. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale



II

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule I et A représente un groupe  $-COOH$ ,  $-COCl$ ,  $-N(R_6)H$  ou  $-CH(R_6)-NH_2$  dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  avec un composé de formule générale



III

dans laquelle les symboles  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la formule I et

B en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle représente un groupement  $-COOH$ ,  $-CH(R_6)COOH$ ,  $-COCl$ ,  $-CH(R_6)-COCl$ , ou  $-NR_6H$

dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et

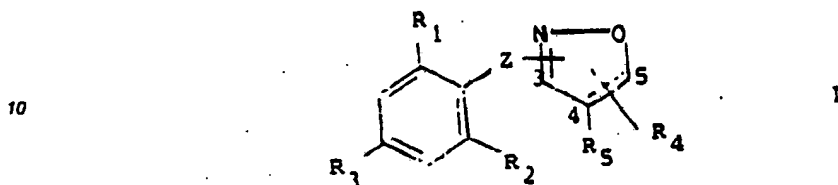
la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison.

14. Procédé de préparation des composés de formule I dans laquelle Z représente les groupes  $-N(R_6)-CO-$ ,  $-CH(R_6)-NH-CO-$  ou  $-NH-CO-CH(R_6)-$  selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'on condense une amine de formule générale II dans laquelle A représente le groupe  $-NR_6H$ , ou  $-CH(R_6)-NH_2$  avec un acide ou un chlorure d'acide de formule générale III dans laquelle B représente un groupe  $-COOH$ ,  $-CH(R_6)COOH$ ,  $-COCl$  ou  $-CH(R_6)COCl$ .

15. Composition thérapeutique, caractérisé en ce qu'elle contient à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES,GR

1. Procédé de préparation de composés hétérocycliques de formule générale.



dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle, benzyle, trifluorométhyle ou un atome d'halogène,

$R_3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ou alkoxy en  $C_1-C_4$ .

$R_4$ , en position 3 ou 5, représente un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkoxy en  $C_1-C_4$  ou bien un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  non substitué ou substitué par un groupe hydroxy, alkoxy en  $C_1-C_4$ , phénoxy, benzyloxy ou benzoyloxy,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

ou  $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble un groupe tétraméthylène

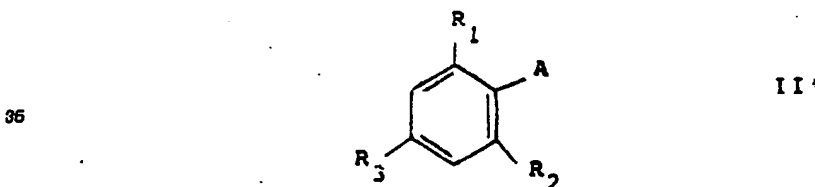
$Z$ , en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle, représente un groupe

$-N(R_6)-CO-$ ,  $-CO-N(R_6)-$ ,  $-N(R_6)-CO-N(R_6)-CH(R_7)-NH-CO-$ , ou  $-NH-CO-CH(R_6)-$ ,

dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ;

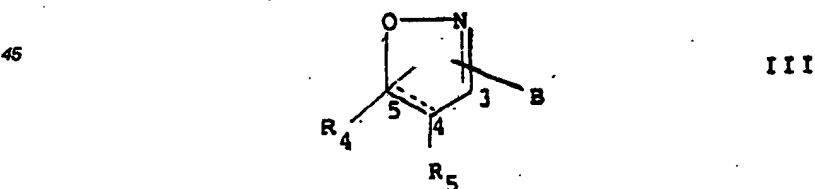
la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison, sous réserve que, lorsque  $Z$  est en position 5,  $R_4$  et  $R_5$  ne peuvent être simultanément un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale

30



35

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule I et A représente un groupe  $-COOH$ ,  $-COCl$ ,  $-N(R_6)H$  ou  $-CH(R_6)-NH_2$  dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  avec un composé de formule générale



45

dans laquelle les symboles  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la formule I et

B en position 3 ou 5 sur l'hétérocycle représente un groupement  $-COOH$ ,  $-CH(R_6)COOH$ ,  $-COCl$ ,  $-CH(R_6)-COCl$ , ou  $-NR_6H$

dans lesquels  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et

la ligne pointillée représente la possibilité d'une seconde liaison.

2. Procédé de préparation des composés de formule I dans laquelle  $Z$  représente les groupes  $-N(R_6)-CO-$ ,  $-CH(R_6)-NH-CO-$  ou  $-NH-CO-CH(R_6)-$  selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense une



amine de formule générale II dans laquelle A représente le groupe  $-NR_6H$ , ou  $-CH(R_6)-NH_2$  avec un acide ou un chlorure d'acide de formule générale III dans laquelle B représente un groupe  $-COOH$ ,  $-CH(R_6)COOH$ ,  $-COCl$  ou  $-CH(R_6)COCl$ .

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'hétérocycle est un isoxazole.

5 4. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que Z représente le groupe  $-N(R_6)-CO-$  dans lequel  $R_6$  représente un atome d'hydrogène.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare le (diméthyl-2,6 phénylcarbamoyl)-3 méthyl-5 isoxazole.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare le (diméthyl-2,6  
10 phénylcarbamoyl)-5 méthyl-3 isoxazole.

7. Procédé de préparation d'une composition thérapeutique, caractérisé en ce que l'on utilise à titre de principe actif un composé obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 89 40 3300

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 048 162 (ELI LILLY) * Revendication 1 * ---	1,2,10	C 07 D 261/18 A 61 K 31/42
A	US-A-2 126 329 (M. HÖFFER) * Exemple 2; revendication 1 * ---	1-3,15	C 07 D 261/14 C 07 D 261/08 C 07 D 261/20 C 07 D 261/04
A	FR-A-2 073 284 (FERLUX) * Revendications * ---	1-3,15	
A	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1963, pages 140-142, Paris, FR; R. PAUL et al.: "Oxydes de nitriles. - II. Synthèse d'isoxazolines à partir du nitrométhane" * Pages 141-142 * ---	1	
A	FR-A-2 315 923 (KYORIN PHARMACEUTICAL) * Revendications 1-5 * ---	1-3,15	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, no. 11, 17 mars 1969, pages 323-324; résumé no. 47343z, Columbus, Ohio, US; G. BIANCHI et al.: "2-isoxazolines. II. Reactions of 5-acyl-2-isoxazolines", & GAZZ. CHIM. ITAL. 1968, 98(3), 331-43 * Résumé * -----	1	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)  C 07 D 261/00
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 19-02-1990	Examinateur HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	